



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **Antiagregantes Plaquetários**

Trabalho submetido por

**Miguel Jorge Pinto Pimenta**

Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2015





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **Antiagregantes Plaquetários**

Trabalho submetido por

**Miguel Jorge Pinto Pimenta**

Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

**Professor Doutor José Martins dos Santos**

Outubro de 2015



## **Dedicatória**

Dedico assim esta dissertação,  
ao meu avô, que infelizmente já não se encontra entre nós,  
contudo, de certeza que se encontra bastante orgulhoso!



## **Agradecimentos**

Antes de mais, gostaria de começar por agradecer a toda a minha família, em especial à minha irmã, aos meus pais e aos meus avós, que durante estes 5 anos me deram todo o apoio e proporcionaram-me as melhores condições para a conclusão desta etapa na minha vida, sem eles isto não teria sido possível.

Para além da família de sangue, este percurso universitário deu-me uma segunda família, com a qual tive o prazer de viver momentos fantásticos, tanto dentro como fora da faculdade, podendo afirmar que fiz amigos com os quais poderei contar daqui em diante. Com isto gostava de agradecer particularmente à Eliana Martins, Iolanda Rolo, Patrícia Martins, Ricardo Oliveira e Rafael Pinto, pela entreadjudada demonstrada ao longo desta trajectória académica.

Contudo, de destacar a importância da Bruna Matias, que foi sem dúvida das pessoas que mais contribuiu para o meu sucesso, devido ao seu incansável apoio e paciência demonstrados para comigo, sendo que outra pessoa que considero ter sido um dos “pilares” na minha formação universitária, foi sem dúvida, o Paulo Miguel, que me deu o privilégio de dar o verdadeiro sentido à frase: “os amigos são a família que escolhemos”.

Por último, mas não menos importante, queria agradecer ao professor doutor José Martins dos Santos, pela disponibilidade demonstrada em esclarecer e orientar, da melhor maneira possível, através dos seus ensinamentos, este trabalho de final de curso.





## **Resumo**

As plaquetas desde cedo suscitaram grande curiosidade à comunidade científica, daí que após a sua descoberta, se tenha aprofundado o conhecimento do seu processo fisiológico, a nível do organismo, ficando provada a sua importância na hemostase. Contudo, mais tarde, veio a verificar-se que as plaquetas estavam relacionadas com o agravamento da aterosclerose, que poderia resultar em doenças como AVC e enfarte do miocárdio. Com isto, diversas terapêuticas antiagregantes plaquetárias foram desenvolvidas, com o objectivo de impedir estas doenças.

A terapêutica antiagregante plaquetária, tal como o nome indica, inibe a agregação plaquetária, sendo que esta inibição, pode ocorrer a diversos níveis, de destacar diversos receptores e enzimas considerados indispensáveis à activação das plaquetas, daí que com base nos alvos farmacológicos, são distinguidas assim diferentes classes de antiagregantes plaquetários. No entanto, estes antiagregantes são incapazes de diferenciar a acção fisiológica das plaquetas, na resposta a hemorragias, da sua acção patológica.

Como tal, devido à acção inespecífica dos antiagregantes plaquetários, o efeito adverso mais associado a esta terapêutica, é sem dúvida, o risco acrescido de hemorragias, efeito que numa dupla terapêutica antiagregante plaquetária assume um papel mais crítico. Sendo esta associação antiagregante plaquetária, indicada em casos de complicações isquémicas prévias ou até mesmo na utilização de stents coronários, visto que somente estas estruturas metálicas, ao serem introduzidas nos vasos sanguíneos, não impedem fenómenos de reestenose, daí que tenham necessidade de serem acompanhadas de uma dupla terapêutica antiagregante plaquetária. A duração deste regime terapêutico e os tipos de antiagregantes usados em associação ainda é motivo de debate.

No futuro, tenciona-se desenvolver o “antiagregante plaquetário perfeito”, cuja acção antiagregante, não interfira minimamente com a hemostase, para isso têm sido feitas várias investigações, na tentativa de otimizar quer a segurança, quer a eficácia, com o objectivo de melhorar os resultados clínicos em doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Antiagregante plaquetário, plaquetas, hemostase, hemorragia



## **Abstract**

Platelets early raised great curiosity to the scientific community, so after its discovery, the knowledge of the physiological process, within the body, has been deepened, so was proven its importance in hemostasis. However, later, it came to be seen that the platelets were related to the worsening of atherosclerosis, which could result in diseases, such as stroke and myocardial infarction. With this, several antiplatelet therapies have been developed with the aim of preventing these diseases.

Antiplatelet therapy, as the name infers, inhibits the platelet aggregation, an inhibition which may occur at different sites, as various receptors and enzymes, considered essential for platelet activation, so based on pharmacological targets, the different classes of antiplatelet agents were established. However, these antiplatelet are unable to differentiate the physiological action of platelets, in response to bleeding, from its pathological action.

As such, due to non-specific action of antiplatelet, the most adverse affects associated with this therapy, is undoubtedly the increased risk of bleeding, this effect gains a critical role on dual antiplatelet therapy. This antiplatelet association, is indicated, in cases of previous ischemic complications, and in the use of coronary stents, because only these metal structures, which are introduced in the blood vessels, don't prevent restenosis phenomena, so they need to be accompanied by a dual antiplatelet therapy. The duration of this treatment regimen and the types of antiplatelet drugs used in combination is still up for debate.

In the future, the intention is to develop the "perfect antiplatelet", whose antiplatelet action, doesn't interfere minimally with the maintenance of hemostasis, to achieve this, many investigations have been made, in an attempt to optimize its safety and efficacy, with the aim of improved clinical outcomes in cardiovascular diseases.

Keywords: Antiplatelets, platelets, hemostasis, hemorrhage



## **Índice Geral**

Índice de Figuras

Índice de Tabelas

### **Capítulo I - Introdução**

1. História.....	19
2. Produção de plaquetas.....	21
3. Papel das plaquetas na hemostase.....	22
4. Terapêutica antiagregante plaquetária.....	24

### **Capítulo II - Classes de antiagregantes plaquetários**

1. Inibidores da COX-1.....	27
2. Inibidores do P2Y <sub>12</sub> .....	29
3. Inibidores da Fosfodiesterase.....	37
4. Bloqueadores GPIIb/IIIa.....	39
5. Antagonistas do receptor do tromboxano.....	42
6. Antagonistas do receptor PAR-1 da trombina.....	43

### **Capítulo III - Associação de antiagregantes plaquetários**

1. Dupla terapêutica antiagregante plaquetária após “stent”.....	47
--	----

### **Capítulo IV - Estratégias de uma futura terapêutica antiagregante plaquetária.....**

### **Capítulo V - Conclusão.....**

### **Capítulo VI - Bibliografia.....**



## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Diferenciação de uma célula estaminal (Deutsch & Tomer, 2006) .....	22
<b>Figura 2:</b> Processo de activação plaquetária numa lesão do vaso sanguíneo (Dorsam & Kunapuli, 2004).....	23
<b>Figura 3:</b> Metabolização hepática do Clopidogrel (Beitelshees, Voora, & Lewis, 2015).....	31
<b>Figura 4:</b> Comparação do processo metabólico do ticagrelor, prasugrel e Clopidogrel (Roffman, 2015).....	34
<b>Figura 5:</b> Formação de um coágulo após ruptura da placa aterosclerótica ao nível do coração (Carreras & Mega, 2014).....	47
<b>Figura 6:</b> Colocação de um “stent” farmacológico numa artéria coronária (Maisel & Laskey, 2007).....	48





## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Panorama actual dos antiagregantes plaquetários.....	53
---	----



## **Lista de abreviaturas**

ADP – Adenosina difosfato

AINE – Anti-inflamatórios não esteróides

ATP – Adenosina trifosfato

AMP – Adenosina monofosfato

AVC – Acidente vascular cerebral

cAMP – Adenosina monofosfato cíclica

cGMP – Guanosina monofosfato cíclica

COX-1 – Ciclooxygenase-1

CYP – Citocromo P450

CYP2C19 – Citocromo P450 2C19

FDA – Food and Drug Administration

GPIIb/IIIa – Glicoproteína IIb/IIIa

HTB – Ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil) benzóico

IV - Intravenoso

PAR-1 – Receptor activado por protease

PAR-4 – Receptor activado por protease

PDE – Fosfodiesterase

PGH2 – Prostaglandina H2

RNA – Ácido ribonucleico



## **História**

“A existência de uma partícula no sangue diferindo dos glóbulos vermelhos e dos glóbulos brancos, sempre suscitou a curiosidade de diversos autores” (Gaetano, 2001)

Embora haja alguma controvérsia quanto a quem descobriu as plaquetas, Osler em 1873, identificou-as nos vasos sanguíneos, ainda que sem saber ao certo, se faziam parte dos elementos sanguíneos ou se era uma partícula “estranha” ao organismo. (Coller, 2012)

Daí que, as plaquetas ao serem observadas por Bizzazero, constatou-se que tinham uma forma redonda ou oval, e eram células anucleadas contendo grânulos no seu interior, sendo que quanto ao seu tamanho, estas eram duas a três vezes mais pequenas que os glóbulos vermelhos. (Ribatti & Crivellato, 2007)

Em 1882, foi então que G.Bizzazero, através destas observações, não só as identificou, como entendeu a sua fisiologia, em que após o extravasamento de um vaso sanguíneo havia a formação de um trombo, afirmando deste modo que a função das plaquetas estava associada à paragem das hemorragias. (Gaetano, 2001)

Bizzazero e outro investigador concluíram que as plaquetas, eram responsáveis por uma primeira fase da coagulação sanguínea, onde se agregavam através da fibrina ao local lesionado, ou seja estavam intimamente ligadas ao tempo de coagulação. No entanto alguns investigadores continuaram cépticos no que dizia respeito às plaquetas interferirem na coagulação, visto que mesmo em pacientes com trombocitopenia severa o tempo de coagulação não se alterava. Daí que, foram precisas experiências com plasma rico em plaquetas, retirado de doentes com hemofilia A para provar a função das plaquetas na coagulação, visto que estas aceleraram o processo de coagulação intrínseca. (Gaetano, 2001)

Em 1960, reconheceu-se o mecanismo de agregação das plaquetas, para tal foram precisas várias observações das plaquetas sob a acção da trombina, além disso reconheceu-se que o ADP também induz essa mesma agregação. (Gaetano, 2001)

Com o conhecimento até então existente, pôde-se afirmar que as plaquetas são indispensáveis à vida humana, devido à sua importância no combate a hemorragias. No entanto, uma grande parte da população desenvolveu aterosclerose à medida que

envelhecia, isto fez com que a capacidade hemostática das plaquetas se tornasse prejudicial à saúde dessas mesmas pessoas. Daí que, foi fulcral potencializar as terapêuticas antiagregantes plaquetárias de modo, a diminuir o risco de trombose. (Coller, 2011)

No que diz respeito à terapêutica antiagregante plaquetária, a aspirina foi a primeira a ser aprovada pela FDA, em 1980, visto terem sido provados os seus benefícios em pessoas com historial clínico de trombose. Para tal aprovação, Felix Hoffman foi imprescindível, pois foi quem sintetizou o ácido acetilsalicílico, em 1897, sendo inicialmente aceite como antipirético e anti-inflamatório, no entanto com a sua toma continuada, registaram-se alterações hemostáticas, tais como hemorragias gastrointestinais, daí que só mais tarde foi interpretado o seu efeito como antiagregante plaquetário. (Coller, 2011)

Em 1991, surgiram as primeiras tienopiridinas, com aprovação pela FDA, mais especificamente a ticlopidina, que demonstrou ter um efeito antitrombótico superior à aspirina, sendo indicada em situações de angina instável, acidentes isquémicos transitórios e ainda na prevenção secundária de situações vasculares. Seguidamente outra tienopiridina foi aprovada em 1998, o clopidogrel, que do ponto de vista tóxico era mais seguro que a ticlopidina, sendo que o clopidogrel actua sobre o receptor P2Y<sub>12</sub> das plaquetas, inactivando-o. Posteriormente surgiu o prasugrel, cuja acção antiagregante plaquetária demonstrou ser superior à do clopidogrel, no entanto esta tienopiridina registou também um risco acrescido de hemorragias. (Coller, 2011)

Entretanto, outros inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub>, não pertencendo às tienopiridinas, foram elaborados, de destacar o ticagrelor que na fase experimental demonstrou alguns efeitos indesejados, tais como dispneia e episódios de hemorragia, mas que se verificou ser mais eficaz que o clopidogrel. Daí que, só em 2011 foi aprovado pela FDA para a redução de episódios trombóticos a nível cardiovascular, em pacientes com síndrome coronário agudo. Em 2015, foi aprovado o cangrelor, o mais recente inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub>, sendo que este possui uma via de administração intravenosa e é caracterizado por ter um início de acção rápido, de modo a combater a demora do efeito antiagregante plaquetário, essencial em situações de elevado risco de trombose, e por ter um término de acção igualmente rápido, evitando assim a acção duradoura, sendo benéfico em casos de hemorragia. Por último, o elinogrel que provou

no início da fase experimental um futuro auspicioso, isto porque tanto podia exercer a sua acção por via intravenosa ou via oral, mesmo em pacientes resistentes ao clopidogrel. (Coller, 2011; FDA, 2015a)

O aparecimento dos antagonistas  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  (GPIIb/IIIa), deveu-se à descoberta do receptor  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ , que está intimamente ligado à agregação plaquetária, visto que serve de ligação ao fibrinogénio. Foi então que com base nesta descoberta, este receptor foi visto como local estratégico para potenciais terapêuticas antiagregantes plaquetárias. Em 1994, surgiu o abciximab, através da modificação de um anticorpo monoclonal de um rato, com o objectivo de bloquear a ligação ao receptor  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ . Seguidamente em 1998, surgiu a eptifibatide e o tirofiban provenientes do veneno de cobras, que continham uma sequência de péptidos capazes de bloquear o receptor  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ . (Coller, 2011)

A descoberta do receptor PAR-1 da trombina e do seu modo de funcionamento, tornou-o num alvo para a terapêutica antiagregante plaquetária, surgindo deste modo os antagonistas do receptor PAR-1, mais especificamente o vorapaxar e o atopaxar. O vorapaxar foi aprovado em 2014 pela FDA, e foi o primeiro fármaco a ser aprovado desta classe de antiagregantes plaquetários, impedindo a agregação das plaquetas, mediada pela trombina. Sendo que o atopaxar, ainda que tenha obtido bons resultados em fases de teste numa população japonesa, ainda se encontra em desenvolvimento. (Coller, 2011; FDA, 2015a)

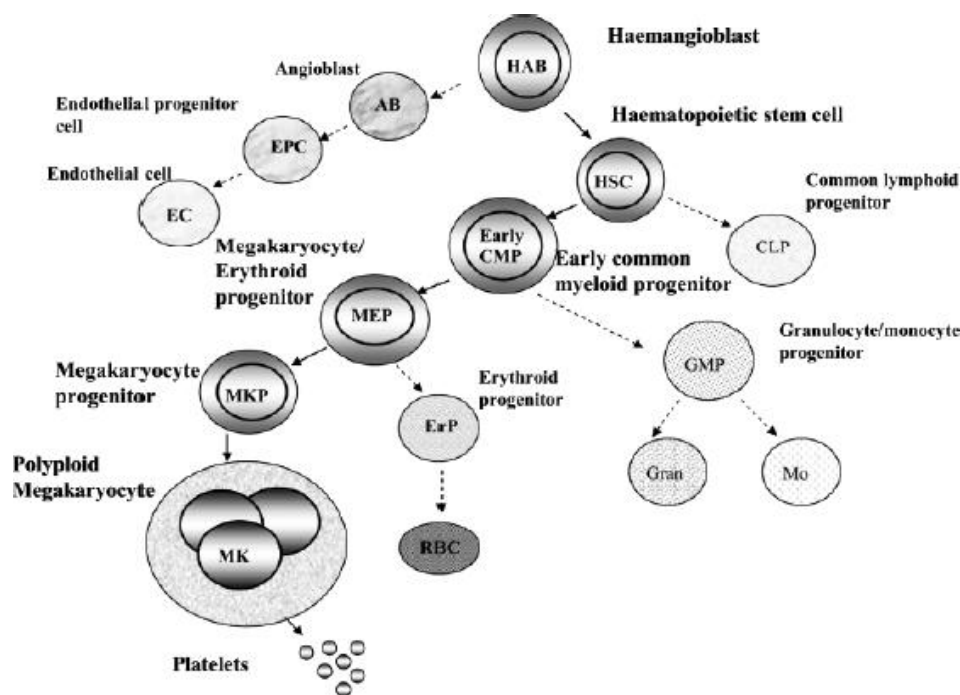
## **Produção de Plaquetas**

Por dia são produzidas  $10^{11}$  plaquetas, no entanto este número pode aumentar cerca de 20 vezes em caso de necessidade. Os megacariócitos são as células que dão origem às plaquetas, para isso é necessário que ocorram processos de proliferação e de diferenciação ao longo da linhagem celular, começando logo pela célula estaminal multipotente. (Deutsch & Tomer, 2006; Kaushansky, 2008)

Para isso, o papel da trombopoietina é fundamental, pois além de proporcionar o desenvolvimento da linhagem dos megacariócitos, a trombopoietina consegue ainda regular a taxa de renovação das plaquetas ao nível da medula. (Deutsch & Tomer, 2006)

O desenvolvimento ao longo da linhagem não só ocorre a nível morfológico, ao adquirirem um diâmetro menor que 50-100 micrómetros, como também ocorre no interior da célula, começando pelos megacariócitos, que ainda imaturos têm um elevado conteúdo de RNA, possuem ainda os ribossomas salientes, e à medida da maturação, estes adquirem um núcleo em forma de ferradura, existe uma ampliação do citoplasma e do sistema membranar, dando-se a formação de pro-plaquetas, que por sua vez originam as plaquetas. (Deutsch & Tomer, 2006)

Como podemos ver pela figura 1, uma célula estaminal hematopoiética pode dar origem a vários tipos de elementos sanguíneos, dependendo da linhagem, a linhagem linfóide dá origem aos glóbulos brancos, enquanto a mieloide tanto pode originar glóbulos vermelhos como plaquetas. (Deutsch & Tomer, 2006)

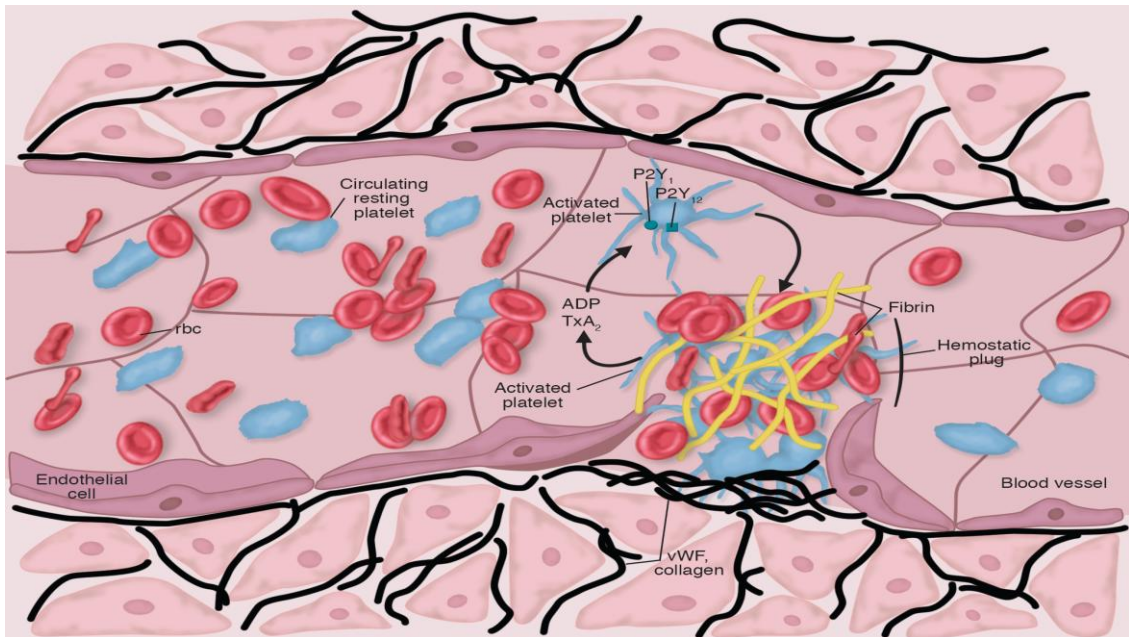


**Figura 1** – Diferenciação de uma célula estaminal (Deutsch & Tomer, 2006)

## Papel das plaquetas na hemostase

As plaquetas circulam normalmente pela corrente sanguínea, num estado passivo. No entanto, na presença de uma hemorragia, as plaquetas participam na hemostase primária, assumindo um papel fulcral, visto que evitam a perda abundante de sangue, tal como é representado na figura 2. (Gresele, 2013; Palomo, Torres, Moore-Carrasco, Alarcón, & Maragaño, 2009)





**Figura 2** – Processo de ativação plaquetária numa lesão do vaso sanguíneo (Dorsam & Kunapuli, 2004)

Primeiramente existe uma adesão plaquetária ao subendotélio vascular, onde os receptores glicoproteicos da superfície das plaquetas vão interagir com o factor Von Willebrand e com o colagénio, substâncias estas previamente libertadas pelo endotélio. (Oprea & Popescu, 2013)

Seguidamente segue-se a activação das plaquetas, que consiste numa mudança morfológica das mesmas, e numa libertação de substâncias responsáveis pela migração de outras plaquetas ao local lesado. Substâncias, como o ADP, promovem essa activação, através de dois receptores (P2Y1 e P2Y12) presentes nas plaquetas, ao qual o ADP se liga, sendo que, o receptor P2Y12 favorece a libertação de tromboxano  $A_2$ . A formação do tromboxano  $A_2$ , dá-se pela conversão do ácido araquidónico em PGH2, pela acção da COX-1, e por fim a PGH2 é convertida em tromboxano  $A_2$  pela acção da tromboxano sintetase. Com isto, tanto o tromboxano como o ADP ligam-se aos respectivos receptores, contribuindo deste modo para o desenvolvimento da activação plaquetária. No entanto, o activador plaquetário com um maior poder de acção, é a trombina. A sua acção está intimamente relacionada com os receptores plaquetários PAR-1 e PAR-4, é ainda responsável pela conversão do fibrinogénio em fibrina. (Oprea & Popescu, 2013; Ueno, Kodali, Tello-Montoliu, & Angiolillo, 2011; Gurbel, Antonino, & Tantry, 2008)

Por fim, esta activação das plaquetas vai fazer com que haja uma alteração ao nível dos receptores Gp IIb-IIIa, possibilitando a ligação do fibrinogénio, dando origem posteriormente a um trombo plaquetário, este processo é denominado agregação. (Gaglia, Manoukian, & Waksman, 2010)

Embora as plaquetas sejam importantíssimas na hemostase, elas são uma das responsáveis no processo de trombose, podendo mesmo resultar em doenças como enfarte do miocárdio e AVC. (Ueno et al., 2011)

### **Terapêutica antiagregante plaquetária**

Sabendo que as plaquetas estão relacionadas com a formação de trombos e posteriormente com o agravamento das lesões ateroscleróticas, surgiram os antiagregantes plaquetários, que foram vistos como a solução para este problema. (Fontana & Reny, 2007)

O funcionamento dos antiagregantes plaquetários tem como alvos estratégicos, enzimas e receptores, essenciais às plaquetas. No entanto, visto que não é possível diferenciar o efeito fisiológico das plaquetas do seu efeito patológico, o objectivo passa por maximizar a eficácia dos antiagregantes plaquetários sem que haja uma perda de segurança no seu uso. Isto é, criando uma espécie de janela terapêutica, onde seja possível atingir uma inibição plaquetária, sem haver um risco acrescido de hemorragias. (Ueno et al., 2011; Gaglia et al., 2010)

Daí que, os antiagregantes plaquetários se dividam, de acordo o mecanismo de acção, em inibidores da COX-1 (aspirina, indobufeno, trifusal), inibidores do P2Y<sub>12</sub> (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel), inibidores da fosfodiesterase (dipiridamol, cilostazol), bloqueadores GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban), antagonistas do receptor do tromboxano (terutroban) e por fim os antagonistas do receptor PAR-1 da trombina (vorapaxar, atopaxar). De referir, que alguns fármacos ainda se encontram em fase de investigação. (Patrono et al., 2011)

Nesta monografia, irei abordar ainda um outro tipo de terapêutica antiagregante plaquetária, assente na associação de antiplaquetários, além da referência às diferentes classes de antiplaquetários, e respectivos mecanismos de acção, efeitos adversos e

interacções com outros fármacos, e por fim apresentar os objectivos para uma futura terapêutica antiagregante plaquetária.



## **Inibidores da COX-1**

Esta classe de antiagregantes plaquetários, divide-se em, inibidores irreversíveis da COX-1 e em inibidores reversíveis da COX-1 (Patrono et al., 2011).

### Aspirina

A aspirina sintetizada no final do século XIX, é o mais antigo antiagregante plaquetário. O seu mecanismo de acção assenta na inibição irreversível da COX-1, fazendo com que deste modo, não haja a produção de tromboxano  $A_2$ . Este efeito antitrombótico, mantém-se durante 7-10 dias, período correspondente ao “tempo de vida” de uma plaqueta, devido precisamente à inibição irreversível da COX-1, ou seja é necessária a síntese de novas plaquetas para a retoma da função normal das plaquetas. (Gachet, 2015; Ueno et al., 2011; Oprea & Popescu, 2013)

No entanto a aspirina utilizada em doses baixas, vai apenas inibir a formação de tromboxano, enquanto em doses elevadas, dá-se a inibição não só da formação de tromboxano, mas também da formação da prostaglandina, esta última responsável por mediar a dor, inflamação e temperatura corporal. Com isto, podemos concluir que a aspirina a doses entre 75-100mg, tem um efeito antitrombótico, e a doses entre 500-1000mg, tem um efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético. (Ugurlucan et al., 2012; Brenes, 2012) Se bem que, nesta dissertação, irei focar-me apenas na aspirina com fins terapêuticos de antiagregante plaquetário.

Daí que, após a sua administração, esta atinge a sua concentração plasmática máxima em cerca de 30 min, seguidamente sofre uma hidrólise hepática, dando origem ao ácido salicílico, sendo também hidrolisado em salicilato e ácido acético, ao nível do sangue e tecidos, por sua vez é excretado pelo rim e uma pequena porção pelo fígado. (Brenes, 2012)

A utilização da aspirina encontra-se indicada em anginas estáveis, síndrome coronário agudo, e ainda em casos de risco cardiovascular. Os efeitos secundários, associados ao seu uso, incluem transtornos gastrointestinais, como náuseas, dor abdominal, úlceras pépticas, entre outros, e ainda um risco acrescido de hemorragia. De referir ainda que a aspirina pode interagir com anticoagulantes, AINE e ainda sulfonilureias, potenciando a acção destes fármacos. (Brenes, 2012; RCM Aspirina 100mg, INFARMED, 2008)

Ainda assim, em comparação com outros antiagregantes plaquetários, a aspirina tem um menor poder de inibição das plaquetas, sendo que na maioria das vezes é utilizada em associação com outros antiagregantes plaquetários. (Nguyen, Lac, Iskhakova, & Srbljak, 2011)

### Triflusal

Há 20 anos atrás era desenvolvido em Espanha, o triflusal, definido como um composto salicilato fluorado, que posteriormente foi aprovado na Grécia, Itália e em Portugal. (Kral et al., 2010)

O seu processo farmacocinético começa com uma administração oral, seguida de uma absorção considerável ao nível do intestino delgado, sendo o seu transporte efectuado pela acção das proteínas plasmáticas, aquando da sua chegada ao fígado, sofre uma desacetilação, e por fim sofre uma eliminação ao nível dos rins. (Anninos et al., 2009)

O principal metabolito do triflusal, resultante da metabolização hepática, é o HTB, que é farmacologicamente activo, mas menos potente que o triflusal na inibição irreversível da COX-1 e na redução da produção de tromboxano B<sub>2</sub>. (Anninos et al., 2009)

O triflusal tem estrutura bastante semelhante à da aspirina. No entanto, comparando o metabolito da aspirina com o metabolito do triflusal, chega-se à conclusão que o metabolito da aspirina compete com a própria aspirina pelo local de ligação à COX, ao invés, o metabolito do triflusal (HTB) favorece o efeito inibitório sobre a COX-1 do próprio triflusal. (Kral et al., 2010; Anninos et al., 2009)

Os efeitos secundários mais frequentes, que podem ocorrer na administração de triflusal, localizam-se ao nível do sistema digestivo, tais como náuseas, vómitos e dores abdominais, podendo ainda ocorrer, ainda que menos frequentes, hemorragias gastrointestinais. De referir que, a administração de varfarina e AINE com triflusal pode causar interacções medicamentosas, daí que tenham de ser tomadas precauções. (RCM Triflusal 300mg, INFARMED, 2007; Anninos et al., 2009)

### Indobufeno

O indobufeno actua como inibidor da COX plaquetária, mas de forma reversível, como resultado desta inibição, não há formação do tromboxano  $A_2$ . O facto de o bloqueio ser reversível, faz com que, o indobufeno tenha um efeito a curto prazo. Graças a isto, este apenas se encontra indicado em situações, em que o tratamento antiplaquetário tenha uma curta duração. (Eligini et al., 2006; Kral et al., 2010)

No que diz respeito aos efeitos adversos, o prolongamento do tempo de hemorragia é pouco significativo, visto que, pode ser revertido com a interrupção do tratamento, mas além de hemorragias, pode ser verificada com alguma frequência dispepsia. (RCM Ibustrin 200mg, INFARMED, 2012)

Quanto à farmacocinética, é caracterizado por ter uma grande biodisponibilidade através de uma administração oral, e ser transportado pelas proteínas plasmáticas, sendo que a eliminação ocorre ao nível dos rins. No entanto, devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas por parte do indobufeno, este pode interferir com o transporte de outros fármacos, quando administrados em simultâneo, intensificando a acção dos mesmos, de destacar os antidiabéticos orais, tais como as sulfonilureias e os anticoagulantes orais. Para isso, é necessária uma monitorização, tanto do tempo de protrombina como também dos valores de glicémia. (RCM Ibustrin 200mg, INFARMED, 2012)

### **Inibidores do P2Y<sub>12</sub>**

O receptor P2Y<sub>12</sub> encontra-se acoplado a proteínas G e expresso, não só na superfície das plaquetas e em algumas regiões do cérebro, mas também em células dendríticas, macrófagos, alguns leucócitos, células microgliais e células do músculo liso vascular. De referir que, o ADP é um agonista, ao passo que o ATP funciona como antagonista deste receptor. Sendo que, o ADP actua tanto sobre o receptor P2Y<sub>1</sub> como no receptor P2Y<sub>12</sub>, no entanto este último é o principal responsável pela agregação plaquetária. Assim, o receptor P2Y<sub>12</sub> foi considerado um alvo farmacoterapêutico interessante, daí que os inibidores plaquetários do P2Y<sub>12</sub> são bastante utilizados a nível mundial, para isso foram essenciais os seus contributos quer na prevenção quer no tratamento de trombooses. (Gachet, 2015; Ferreiro & Angiolillo, 2012; Thomas & Storey, 2015)

Com isto temos, os inibidores irreversíveis do receptor P2Y<sub>12</sub>, como a ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, todas elas pertencendo às tienopiridinas. Existindo ainda os inibidores reversíveis do receptor P2Y<sub>12</sub>, como o ticagrelor cuja via de administração é oral, o cangrelor com uma administração intravenosa, e por fim, mas ainda em fase de investigação, o elinogrel, com ambas as vias de administração disponíveis. (Ueno et al., 2011)

### Ticlopidina

Quando foi sintetizada, a ticlopidina foi sujeita a vários testes, e demonstrou ser capaz de inibir a agregação plaquetária, induzida pelo ADP, em ratos. No entanto em experiências *in vitro* a ticlopidina evidenciou ser ineficaz. Isto porque, a ticlopidina requer um metabolismo prévio, de modo a interagir irreversivelmente com o receptor P2Y<sub>12</sub>. Ou seja, tal como todas as outras tienopiridinas, este fármaco é considerado um pró-fármaco, onde o fígado é responsável pela formação do metabolito activo, daí que o seu início de acção não seja imediato. (Born & Patrono, 2009; Holinstat & Yeung, 2012; De Meyer, Vanhoorelbeke, Broos, Salles, & Deckmyn, 2008)

A primeira tienopiridina a chegar ao mercado foi a ticlopidina, mas o seu uso ficou comprometido devido principalmente ao risco de neutropenia, mas também o risco de púrpura trombocitopénica trombótica. Contudo, esta não foi a única limitação registada, sendo a sua acção lenta na inibição plaquetária, outra delas. Sendo assim, estes efeitos adversos, restringiram o uso da ticlopidina como alternativa à aspirina, na prevenção de episódios de isquemia cerebral, e também de AVC. (Fontana & Reny, 2007; Ueno et al., 2011) (Behan & Storey, 2004)

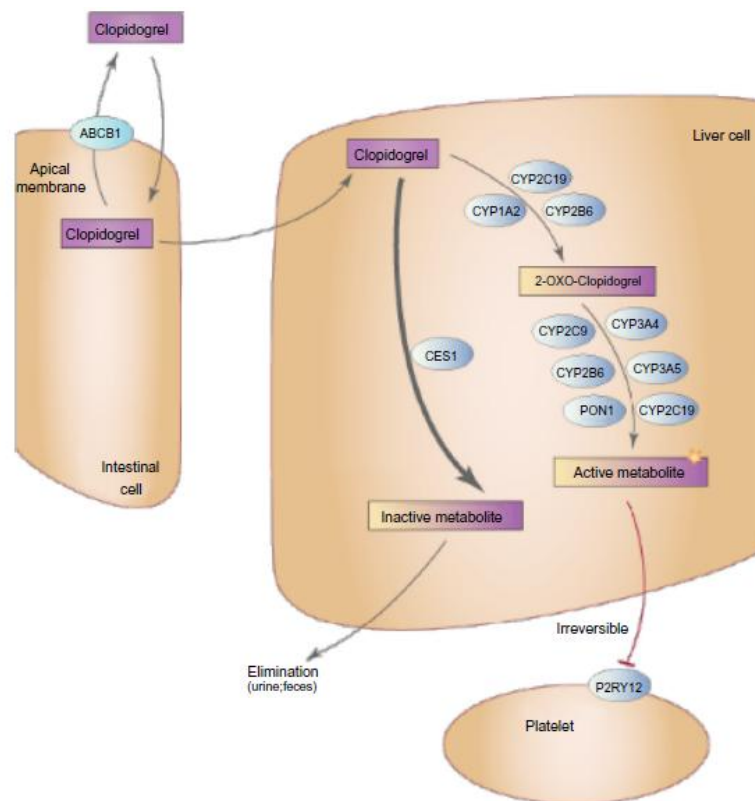
No que diz respeito à sua farmacocinética, sabendo que a ticlopidina sofre uma metabolização hepática, a excreção ocorre maioritariamente pela urina, sendo que a restante parte é excretada através das fezes. De referir que as interacções com AINE, outros antiagregantes plaquetários, salicilatos, anticoagulantes orais e heparinas, aumentam o risco de hemorragias. (Nguyen et al., 2011; RCM Ticlopidina 250mg, INFARMED, 2012)

### Clopidogrel

O clopidogrel surgiu para substituir a ticlopidina, visto que demonstrou um perfil de efeitos adversos mais aceitável. Clopidogrel que pertence à segunda geração



das tienopiridinas, e também é definido como pró-fármaco, em que o metabolito activo inibe o receptor P2Y<sub>12</sub>, através de uma ligação irreversível. No entanto neste processo de metabolização, a maior parte do fármaco converte-se num metabolito inactivo, através de um processo de hidrolisação levada a cabo pelas esterases, enquanto a restante dá origem ao metabolito activo, por uma via metabólica composta por dois passos, como podemos ver na figura 3. Sendo a excreção do clopidogrel efectuada, tanto pelos rins, como também, pelo intestino. (Palomo et al., 2009; Holinstat & Yeung, 2012; Gaglia et al., 2010; Nguyen et al., 2011)



**Figura 3** – Metabolização hepática do clopidogrel (Beitelshees et al., 2015)

Este fármaco é bastante utilizado, devido à relação custo-benefício evidenciada relativamente às suas alternativas, para prevenir episódios isquémicos recorrentes em doentes com síndrome coronário agudo, como enfarte do miocárdio, e ainda em doentes submetidos a intervenção coronária percutânea. Contudo, verifica-se que com o seu uso, alguns doentes desenvolveram um risco acrescido de episódios cardiovasculares, ou seja, não estavam a responder favoravelmente ao fármaco. O polimorfismo genético ao nível das enzimas hepáticas que metabolizam o clopidogrel, é um dos responsáveis pela não existência de resposta à terapêutica, tal como foi demonstrado em pacientes portadores de uma mutação nessas mesmas enzimas, onde se registou uma maior

ocorrência de episódios isquémicos cardiovasculares. De referir que, as interacções entre fármacos, que afectam o sistema metabólico, podem também influenciar a resposta ao clopidogrel. (Beitelshees et al., 2015; Gresele, 2013; Ueno et al., 2011)

Daí que, as interacções medicamentosas registadas com o clopidogrel, estão intimamente relacionadas com as isoenzimas responsáveis pela sua metabolização, influenciando deste modo a sua eficácia antiagregante plaquetária. Um exemplo disso mesmo, são os inibidores da bomba de protões, que ao serem administrados simultaneamente com o clopidogrel, vão inibir a CYP2C19, podendo comprometer assim o efeito antiagregante plaquetário. De entre todos os inibidores da bomba de protões, o omeprazol foi o que demonstrou um maior poder inibitório sobre a CYP2C19. No entanto, não se encontra bem esclarecido, se a sua associação com o clopidogrel resulta numa redução da protecção contra episódios cardiovasculares, visto que com recurso a estudos retrospectivos, verificaram-se resultados opostos, ou seja, nuns estudos foi demonstrada que a associação clopidogrel e omeprazol não aumentavam a morbilidade cardiovascular, enquanto que em estudos mais recentes, a mesma associação evidenciou uma capacidade de aumentar o risco cardiovascular. Com isto, a FDA decidiu informar os doentes, que devem evitar o uso de ambos os fármacos em simultâneo. (Bouziana & Tziomalos, 2015; Roffman, 2015)

Contudo, esta associação de inibidores da bomba de protões com o clopidogrel, tinha como objectivo diminuir o risco de hemorragias gastrointestinais. Pois, este é um dos mais frequentes efeitos adversos da toma de clopidogrel, sendo não só registada ao nível gastrointestinal. Além das hemorragias, também se registam, diarreia, dor abdominal e azia, ainda que menos frequentes. (Bouziana & Tziomalos, 2015; RCM Clopidogrel 75mg, INFARMED, 2015)

### Prasugrel

O prasugrel é uma tienopiridina de terceira geração, sendo também considerado um pró-fármaco, em que o metabolito originado é responsável pelo bloqueio irreversível do receptor P2Y<sub>12</sub>. No entanto, o metabolito activo do prasugrel tem um maior efeito inibitório sobre os receptores plaquetários, comparativamente ao clopidogrel, isto porque, grande parte do prasugrel é convertido no metabolito activo, havendo deste modo maiores concentrações deste metabolito. (Ferreiro & Angiolillo, 2012; Beitelshees et al., 2015)

O prasugrel ao ser administrado oralmente, é metabolizado a nível hepático por esterases, revelando uma menor dependência das enzimas CYP, e por isso mesmo é que o seu metabolismo é considerado mais eficiente que o do clopidogrel. Contudo a supremacia do prasugrel perante o clopidogrel, não foi só registada através do perfil farmacodinâmico, mas também, no facto de ter um início de acção mais rápido, e ainda na ausência de variações da resposta à terapêutica, sendo este último caso o mais relevante de todos. (Michelson, 2001; Kulickowski, Mysiak, Protasiewicz, Szymkiewicz, Witkiewicz, 2013)

Esta falta de variações à terapêutica por prasugrel, entre os indivíduos deveu-se, não só ao metabolismo do prasugrel, em que, como foi dito anteriormente, as enzimas CYP perderam preponderância em comparação com o metabolismo do clopidogrel, e sendo assim os polimorfismos ao nível destas, deixaram de ser influentes na terapêutica por prasugrel, mas também se deveu à existência de menos interacções, entre outros fármacos que necessitavam das isoenzimas CYP para a sua metabolização, proporcionando uma menor modificação do efeito antiagregante plaquetário. (Rafeedheen, Bliden, Liu, Tantry, & Gurbel, 2015)

Quanto aos efeitos adversos, além de hemorragias, podem-se verificar cefaleias, hipertensão, hiperlipidémia, e ainda púrpura trombótica trombocitopénica. Sendo que o risco de hemorragias neste fármaco é superior ao verificado no clopidogrel. Por isso, é que em pacientes com síndrome coronário agudo, que irão ser submetidos à colocação de um bypass coronário, não é aconselhado o seu uso, devido às possíveis complicações hemorrágicas no bloco operatório. (Nguyen et al., 2011; Franchini & Mannucci, 2009)

De referir que, tal como o clopidogrel, o prasugrel inibe irreversivelmente os receptores P2Y<sub>12</sub>, ou seja, é necessária uma renovação das plaquetas, formando-se plaquetas cujo receptor se encontra livre, para que se restabeleça o normal funcionamento delas, processo este que dura cerca de 5-7 dias após descontinuação da terapêutica. (Thomas & Storey, 2015)

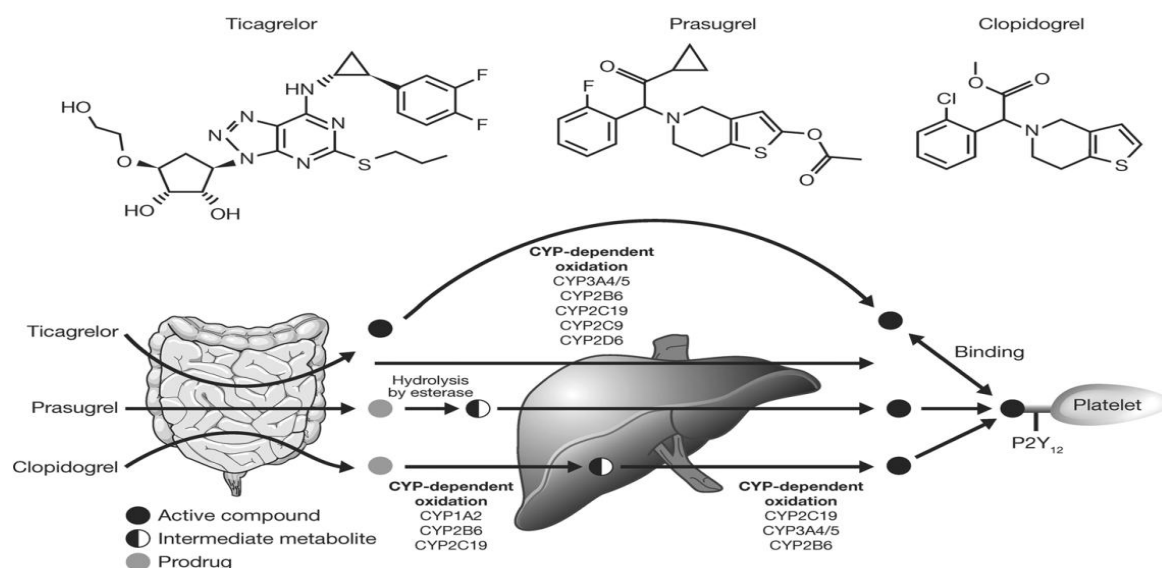
### Ticagrelor

É a primeira ciclopentil-triazolo-pirimidina, aprovada pela FDA, que actua como inibidor reversível do receptor P2Y<sub>12</sub>, cujo efeito não competitivo sobre o receptor não necessita de metabolização prévia, contrariamente às tienopiridinas. Daí que, não

precisando de ser metabolizada para exercer a sua função, o ticagrelor não é considerado um pró-fármaco, deste modo é menos susceptível a polimorfismos enzimáticos e a potenciais interações entre fármacos. (Dobesh & Oestreich, 2014; Chua & Nishi, 2013)

Sabendo que tem uma via de administração oral, o ticagrelor é rapidamente absorvido, sendo posteriormente transportado através de proteínas plasmáticas, e então, ao interagir reversivelmente com o receptor P2Y<sub>12</sub>, este fá-lo num local diferente ao local de ligação do ADP, sendo considerada uma inibição não competitiva. No entanto, uma parte do efeito antiagregante plaquetário registado, é devido aos metabolitos originados pelo sistema enzimático do fígado. Sendo o ticagrelor excretado maioritariamente pelas fezes e a restante parte eliminada pela urina, o seu metabolito segue um percurso diferente ao ser excretado quase na totalidade pela vesícula biliar, ainda que uma pequena percentagem seja eliminada pela urina. (Dobesh & Oestreich, 2014; Franchi, Rollini, Park, & Angiolillo, 2015; Medscape Ticagrelor, 2015)

O ticagrelor é efectivo mesmo em pacientes resistentes ao clopidogrel, e tal como o prasugrel tem um efeito antiagregante plaquetário não só mais rápido, mas também mais forte, que o verificado com a terapêutica à base de clopidogrel, no entanto o ticagrelor é caracterizado por ter uma menor duração da sua acção antiplaquetária, comparativamente com o clopidogrel. Tendo em conta o seu tempo de semi-vida, o ticagrelor necessita de uma administração de duas vezes ao dia. (Dobesh & Oestreich, 2014; Ferreiro & Angiolillo, 2012)



**Figura 4** – Comparação do processo metabólico do ticagrelor, Prasugrel e Clopidogrel (Roffman, 2015)

Além do seu rápido início de acção, o ticagrelor possui uma capacidade reversível, o que apresenta grandes vantagens na sua utilização, ainda para mais não é necessária a renovação plaquetária ao nível da medula óssea, para o normal funcionamento das plaquetas, facto este, que se revelou muito preponderante. Sendo o risco de hemorragia diminuído, pela curta duração de acção do efeito do ticagrelor. (Kuliczkowski, 2013; Bultas, 2013)

Quanto aos efeitos adversos, de referir a dispneia e as pausas ventriculares, sendo os efeitos ao nível respiratório, devidos à activação dos receptores da adenosina  $A_{2B}$ , que por sua vez vão activar o centro respiratório, contraindo deste modo os brônquios, e daí a dispneia sentida, e no que diz respeito aos efeitos registados a nível cardiovascular, a activação dos receptores  $A_1$  e  $A_{2A}$  presentes no miocárdio, faz com que haja um abrandamento ao nível dos impulsos, sendo detectadas as tais pausas no electrocardiograma. (Michelson, 2001; Bultas, 2013)

Contudo, o ticagrelor encontra-se indicado na terapêutica do síndrome coronário agudo, visto que demonstrou a sua grande eficácia. (Kuliczkowski, 2013)

### Cangrelor

O cangrelor é um análogo do ATP, sendo também definido como um inibidor reversível dos receptores P2Y<sub>12</sub>, que possui uma via de administração intravenosa. Com isto, a utilização de uma terapêutica oral de manutenção, precedida da administração de cangrelor, foi considerada um potencial alvo estratégico. (Ferreiro & Angiolillo, 2012; Thomas & Storey, 2015)

Então, sabendo que o cangrelor entra directamente na corrente sanguínea, não necessitando de metabolização hepática pelas enzimas CYP, este tem, não só um início de acção instantâneo, em cerca de segundos, como também possui uma curta duração, no entanto atinge níveis de inibição plaquetária bastante satisfatórios. De referir que, após terapêutica à base de cangrelor, denota-se uma rápida recuperação por parte das plaquetas. (Ferreiro & Angiolillo, 2012; Siller-Matula, Krumhuber, & Jilma, 2010)

Estas capacidades do cangrelor, permitiram ultrapassar os obstáculos existentes nos outros inibidores dos receptores P2Y<sub>12</sub>, como a demora registada no começo de acção, e também a durabilidade da acção, que implicava uma desordem a nível

plaquetário, isto porque, eram necessários alguns dias até que houvesse o restabelecimento do normal funcionamento das plaquetas. (Rafeedheen et al., 2015)

Este fármaco apesar de recente, demonstra características que o tornam útil em situações onde a via de administração oral se encontra comprometida, em situação de emergência, e ainda em doentes que se encontram a aguardar cirurgia. Funcionando neste último caso, como método terapêutico transitório, em doentes que habitualmente se encontram medicados com outros inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub>. Evitando deste modo, a perda abundante de sangue no período peri-operatório, devido ao seu perfil de segurança satisfatório. (Gachet, 2015; Ferreira & Angiolillo, 2012; Siller-Matula et al., 2010)

Os efeitos adversos, além do potencial risco hemorrágico, pode-se registar dispneia, sendo que em alguns casos, ainda que poucos, verificou-se um défice da função renal e a existência de reacções de hipersensibilidade (choque anafilático) em comparação com o placebo. (FDA, Kengreal, 2015b)

Por fim, demonstrou-se também que a administração concomitante, de cangrelor e de clopidogrel, resultava numa diminuição do efeito antiagregante plaquetário, este facto foi interpretado como uma interacção entre estes dois fármacos, visto que ambos têm o mesmo alvo farmacológico (receptor P2Y<sub>12</sub>), no entanto pensa-se que pela elevada afinidade demonstrada pelo cangrelor ao nível do receptor, este impedia a ligação do metabolito activo do clopidogrel. De referir que, o mesmo efeito foi verificado com o prasugrel. (Siller-Matula et al., 2010; Gaglia et al., 2010)

### Elinogrel

Este fármaco pertence ao grupo dos inibidores reversíveis do receptor P2Y<sub>12</sub>, sendo que ainda se encontra em fase de estudo, de modo a demonstrar resultados de segurança e de eficácia, no entanto já é considerado um futuro inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub>. (Holinstat & Yeung, 2012)

É definido como o único antiagregante plaquetário que possui duas vias de administração disponíveis, podendo ser administrado directamente na corrente sanguínea, atingindo instantaneamente um efeito antiagregante, útil em casos de emergência por exemplo, sendo que posteriormente pode permanecer como terapêutica crónica, com uma administração oral. (Siller-Matula et al., 2010)

Ao nível dos seus resultados, o elinogrel demonstrou, independentemente da via de administração utilizada, maior capacidade que o clopidogrel, associados a uma menor interferência sobre o período de tempo de hemorragia. Verificou-se também a sua eficácia, em doentes resistentes ao clopidogrel, isto pode ser explicado pelo facto, do elinogrel não necessitar de metabolização prévia. (Holinstat & Yeung, 2012; Gaglia et al., 2010)

No entanto, os avanços ao nível deste fármaco foram interrompidos, visto que o seu uso foi relacionado com uma toxicidade verificada ao nível do fígado. (Rafeedheen et al., 2015)

### **Inibidores da fosfodiesterase**

As plaquetas são constituídas por três isoenzimas, designadas fosfodiesterases, sendo elas a PDE 2, PDE 3 e PDE 5, sendo que estas enzimas são responsáveis por catalisar tanto o AMP cíclico, como o monofosfato de guanosina cíclico, convertendo-os ambos em compostos inactivos. (Holinstat & Yeung, 2012)

O cAMP e o cGMP são definidos como sendo mensageiros secundários, e encontram-se intimamente relacionados com a mediação da função plaquetária. Isto porque, a activação das plaquetas depende da degradação destes dois mensageiros. (Gresele, Momi, & Falcinelli, 2011; Holinstat & Yeung, 2012)

Com isto, surgiu um alvo atractivo para a terapêutica antiplaquetária, que consistia em impedir a acção da fosfodiesterase, que resultaria numa inibição ao nível das plaquetas. Sendo o dipiridamol e o cilostazol, dois fármacos pertencentes a esta classe. (Ji & Hou, 2011; Fontana & Reny, 2007)

#### **Dipiridamol**

Este fármaco pode actuar sobre a inibição da fosfodiesterase, ou sobre o bloqueio de entrada de adenosina, estes são os mecanismos, cujo efeito resulta numa inibição plaquetária, no entanto o dipiridamol possui também características que lhe conferem uma capacidade vasodilatadora. (Michelson, 2001)

Um dos mecanismos de acção, é caracterizado pela inibição da enzima fosfodiesterase, impedindo deste modo a conversão do cGMP, sendo que, outro modo de actuação do dipiridamol, assenta no bloqueio da entrada de adenosina nos eritrócitos e nas células endoteliais, fazendo com que haja um aumento da concentração plasmática de adenosina, existindo assim uma maior probabilidade da existência de uma ligação adenosina-plaqueta. De referir que a adenilato ciclase, produzida através da adenosina, promove a formação de cAMP. Assim podemos verificar um aumento dos níveis de cAMP e de cGMP, através de dois mecanismos de acção distintos do dipiridamol, promovem um efeito antiagregante plaquetário. (Behan & Storey, 2004)

Ao ser absorvido, o fármaco segue para a corrente sanguínea, sendo posteriormente metabolizado ao nível do fígado, originando metabolitos, que irão ser excretados essencialmente pela via biliar através das fezes, sendo uma minoria eliminada pela urina. (RCM Persantin 75mg, INFARMED, 2011)

O dipiridamol possui como um dos efeitos secundários mais frequente, as cefaleias. Podendo interagir com anti-hipertensores, correndo risco de hipotensão, com a adenosina, podendo aumentar os efeitos registados a nível cardiovascular, e com teofilina e outras xantinas, visto que estas também são consideradas inibidoras da fosfodiesterase, diminuindo deste modo o efeito do dipiridamol. (Behan & Storey, 2004; Gresele et al., 2011; RCM Persantin 75mg, INFARMED, 2011)

No entanto encontra-se indicado na profilaxia de episódios de tromboembolismo, sendo frequentemente associado a anticoagulantes. (Nguyen et al., 2011)

### Cilostazol

O cilostazol é definido como um inibidor selectivo da PDE 3, fazendo com que haja uma acumulação de cAMP no interior das plaquetas, não sendo este efeito antiagregante plaquetário o único registado, visto que o cilostazol também possui propriedades vasodilatadoras. (Patrono et al., 2011)

Após a sua administração oral, o cilostazol é absorvido, e é transportado quase na totalidade, acoplado às proteínas plasmáticas, sendo posteriormente metabolizado a nível hepático e de seguida excretado pela urina. (Gresele et al., 2011; Medscape, Cilostazol, 2015)



Inicialmente foi aprovado o seu uso em situações de claudicação intermitente, sendo que, a sua aplicação em casos de AVC e em intervenções coronárias percutâneas, encontra-se em estudo. (Michelson, 2001)

De referir que, quando a terapêutica à base de cilostazol é interrompida, dá-se uma rápida retoma do normal funcionamento das plaquetas, sendo este facto considerado uma das suas mais-valias. (Gresele et al., 2011)

Além disso, apresenta uma boa tolerância, elevada segurança, e ainda pode ser usado em associação com outros antiagregantes plaquetários. Contudo foi descontinuado numa pequena percentagem dos pacientes, devido aos efeitos secundários, tais como cefaleias, efeitos gastrointestinais, e também erupções cutâneas. (Ji & Hou, 2011; Michelson, 2001)

### **Bloqueadores GPIIb/IIIa**

Os receptores GPIIb/IIIa têm um papel relevante no processo hemostático, visto que, estes receptores além de serem os mais numerosos, encontram-se à superfície das plaquetas e dos megacariócitos, proporcionando a ligação do fibrinogénio e do factor von Willebrand. (Harmon, King & Short, 2015)

Essas interacções com o receptor GPIIb/IIIa, são só possibilitadas pela prévia activação das plaquetas, e consequente alteração morfológica do receptor, possibilitando deste modo, a agregação plaquetária, daí que o bloqueio destes mesmos receptores, impeça a formação de pontes de fibrinogénio entre as plaquetas, prevenindo a formação de trombos. (Ji & Hou, 2011; Patrono et al., 2011; Harmon, King & Short, 2015)

Contudo a trombastenia de Glanzmann, foi a impulsionadora da terapêutica antiplaquetária, ao nível dos receptores GPIIb/IIIa, pois esta doença é definida como uma doença autossómica recessiva rara, cujas manifestações clínicas, além do aumento do tempo de hemorragia, caracteriza-se ainda por hemorragias mucocutâneas, isto porque, as plaquetas destes indivíduos são desprovidas dos receptores GPIIb/IIIa. (Harmon et al 2015; Born & Patrono, 2009)

Sabendo que, os bloqueadores GPIIb/IIIa existentes, têm o mesmo alvo terapêutico, eles são diferenciados tanto a nível estrutural, como a nível farmacológico. (Harmon et al 2015)

Com isto, podemos distinguir dois grupos de bloqueadores GPIIb/IIIa, com base na estrutura das suas moléculas, sendo o eptifibatide e o tirofiban consideradas pequenas moléculas, enquanto o abciximab uma grande molécula, no entanto todos eles têm uma administração IV. A nível farmacológico, o tirofiban e o eptifibatide exercem uma inibição reversível do receptor GPIIb/IIIa, contrariamente ao abciximab que efectua uma inibição irreversível do mesmo receptor. (Franchi et al., 2015; Ueno et al., 2011)

De referir que, em doentes submetidos a intervenções coronárias percutâneas e em casos de síndrome coronário agudo, as opções terapêuticas como: eptifibatide, tirofiban e abciximab, encontram-se aprovadas pela FDA. (Oprea & Popescu, 2013)

#### Abciximab

O abciximab é um fármaco obtido a partir de um anticorpo monoclonal de ratos, previamente humanizado, sendo que, actua de uma maneira irreversível sobre o receptor GPIIb/IIIa, modificando-o estruturalmente, e impedindo deste modo a ligação de substâncias a estes receptores. Assim, os receptores à superfície das plaquetas ao serem bloqueados, impedem a agregação plaquetária mediada pelo fibrinogénio. (Harmon et al, 2015; Ji & Hou, 2011)

Sabendo que o abciximab possui uma administração IV, este tem um rápido início de acção, no entanto as concentrações de fármaco livre em circulação, decrescem abruptamente. (Holinstat & Yeung, 2012; Born & Patrono, 2009)

Encontrando-se assim, a grande maioria do fármaco acoplado às plaquetas, podendo esta interação durar até alguns dias, sendo que a função plaquetária normaliza ao fim de algumas horas. Caso seja necessário as transfusões plaquetárias, podem ser utilizadas como uma espécie de antídoto, para reverter os efeitos do abciximab. No entanto, este método carece de evidências, visto que há a possibilidade do abciximab interagir com essas novas plaquetas. (Oprea & Popescu, 2013; Harmon et al 2015)

Em relação aos seus efeitos adversos, relata-se, além de um aumento do risco de hemorragia, a existência de casos de trombocitopenia numa pequena percentagem de indivíduos, contudo esta era revertida com a suspensão da terapêutica. (Palomo et al., 2009)

#### Eptifibatide

O eptifibatide, foi desenvolvido a partir de veneno extraído de cobras, sendo definido como um heptapéptido cíclico, constituído por uma sequência de aminoácidos específica, que proporciona a ligação ao receptor GPIIb/IIIa. (Holinstat & Yeung, 2012)

Este fármaco, como já foi dito anteriormente, é considerado uma pequena molécula, que actua de uma maneira reversível sobre o receptor GPIIb/IIIa. Sendo esta ligação ao receptor, caracterizada por uma baixa afinidade, que faz com que a função plaquetária seja restabelecida em pouco tempo. (Harmon et al 2015; Shah, Khan, Malhotra, & Fischell, 2010)

Após administração IV, este entra em circulação, sendo que a ligação às proteínas plasmáticas é baixa, o que proporciona uma maior fracção livre do fármaco, daí que, a utilização de transfusões plaquetárias na tentativa de reverter o efeito provocado pelo eptifibatide, é inútil, pois as plaquetas ao serem introduzidas, são desde logo inibidas. De referir ainda que, a eliminação deste fármaco dá-se através da urina. (Medscape Eptifibatide, 2015; Oprea & Popescu, 2013)

Por fim, devem-se destacar os efeitos adversos ao seu uso, tais como, algumas complicações hemorrágicas, hipotensão e ainda trombocitopenia. Contudo o eptifibatide, encontra-se indicado na redução de eventos isquémicos cardíacos, tanto em intervenções coronárias agudas como, na utilização de “stents” coronários. (Medscape Eptifibatide, 2015; Harmon et al 2015)

#### Tirofiban

Tal como o eptifibatide, o tirofiban também foi extraído a partir do veneno de cobras, sendo considerado um composto não peptídico, mas que se assemelha ao péptido responsável pela ligação ao receptor GPIIb/IIIa, efectuando assim o bloqueio ao receptor. (Gachet, 2015; De Meyer et al., 2008)

O tirofiban caracterizado por ser uma pequena molécula, actua de forma reversível sobre o receptor GPIIb/IIIa, não sendo possível que os seus efeitos sejam revertidos com recurso a transfusões plaquetárias. (Harmon et al 2015)

Aliado ao facto de também possuir uma administração IV, verifica-se um rápido início de acção, sendo posteriormente excretado por via renal, daí que em doentes com insuficiência renal, a via de eliminação do fármaco se encontra comprometida, permanecendo durante maior tempo no organismo. (Harmon et al 2015; Palomo et al., 2009)

A terapêutica à base de tirofiban, pode provocar hemorragias, e ainda trombocitopenia, contudo este fármaco é o mais utilizado desta classe de antiagregantes plaquetários. (Harmon et al 2015; Michelson, 2001)

### **Antagonistas do receptor do tromboxano**

Os receptores do tromboxano não se encontram somente à superfície das plaquetas, mas também em diversas células inflamatórias existentes no sangue, e ainda na parede celular, de referir que, estes receptores são caracterizados por estarem associados a proteínas G. (Gachet, 2015)

Assim, pensa-se que a inibição dos receptores do tromboxano, apresenta mais vantagens em relação aos inibidores da COX-1, tais como a aspirina, isto porque além de se impedir o efeito do tromboxano sobre as plaquetas, impede-se ainda, o efeito sobre as células inflamatórias anteriormente mencionadas, visto que estas também possuem receptores específicos para o tromboxano. (Ferreiro & Angiolillo, 2012)

Com isto, muitos progressos têm sido feitos em torno desta classe antiagregante plaquetária, existindo diversos em fase de desenvolvimento, contudo poucos ultrapassaram as últimas fases de teste, devido essencialmente a complicações ao nível da segurança. (Spectre & Varon, 2009)

O terutroban, é um exemplo desta classe antiplaquetária, demonstrando bons resultados quer em experiências animais, quer em ensaios *in vitro*, ainda que, clinicamente apenas tenham superado a aspirina, em indivíduos com doença arterial periférica. (Gachet, 2015)

### Terutroban

O terutroban é um inibidor do receptor do tromboxano, actuando de forma específica sobre este receptor, impedindo deste modo não só a agregação plaquetária mediada pelo tromboxano, como a vasoconstrição, promovendo assim benefícios a nível endotelial. (Siller-Matula et al., 2010)

Este fármaco ainda se encontra em fase de desenvolvimento, no entanto neste período, já evidenciou a capacidade de reduzir o desenvolvimento de aterosclerose em ratos. (Franchini & Mannucci, 2009)

O seu processo farmacocinético, começa com uma via de administração oral, sendo o seu pico plasmático atingido entre a primeira meia hora/duas horas após a entrada do fármaco no organismo, sendo o seu efeito antiagregante plaquetário máximo, sentido passado uma hora da sua toma oral, podendo esse efeito durar doze horas. De referir ainda que, não foram registados efeitos adversos ao seu uso, daí o seu óptimo perfil de segurança. (Siller-Matula et al., 2010)

### **Antagonistas do receptor PAR-1 da trombina**

A trombina é a responsável pela conversão de fibrinogénio em fibrina, induzindo a agregação plaquetária, sendo considerado o activador plaquetário mais influente. Esta activação é efectuada através da interacção com os receptores PAR-1 e PAR-4, visto que são os únicos presentes nas plaquetas humanas, sendo esta interacção dos receptores PAR com a trombina dependente das concentrações desta última, ou seja, a baixas concentrações de trombina é activado o receptor PAR-1, enquanto a elevadas concentrações de trombina é activado o receptor PAR-4. (Ueno et al., 2011)

Estes receptores localizados à superfície das plaquetas, encontram-se ambos associados a proteínas G, no entanto a trombina apresenta uma maior afinidade pelo PAR-1, do que com o PAR-4. (Michelson, 2001; Patrono et al., 2011)

Daí que, ao impedir a ligação da trombina ao receptor PAR-1, evidenciou-se a sua capacidade antiagregante plaquetária, verificando-se ainda que, este efeito não interferia nem com a produção de fibrina, efectuada pela trombina, nem com a activação plaquetária, induzida pelo colagénio. Com isto, podemos concluir que esta classe

antiagregante plaquetária conseguiria inibir a activação das plaquetas provocada pela trombina, sem comprometer as outras funções hemostáticas da trombina, sendo por isso consideradas uma terapêutica com interesse clínico, particularmente em doenças aterotrombóticas. (Abdulsattar & Garcia, 2011; Ferreiro & Angiolillo, 2012)

Através de experiências em animais e em indivíduos saudáveis, obtiveram-se resultados, que demonstraram que esta classe de antiagregantes plaquetários, inibia de forma potente e duradoura, a activação plaquetária mediada pela trombina. De referir ainda, que não foram registados aumentos no tempo de hemorragia (Gresele, 2013).

Temos assim, dois exemplos de antagonistas do receptor PAR-1 da trombina, o vorapaxar (recentemente aprovado pela FDA) e o atopaxar que ainda se encontra em fase de desenvolvimento. (FDA, 2015a; Ferreiro & Angiolillo, 2012)

### Vorapaxar

O vorapaxar aquando do seu desenvolvimento como fármaco, mais especificamente na fase III de investigação, registou hemorragias intracranianas em doentes com um historial clínico de AVC isquémico. (Michelson, 2001)

Apesar disso, este fármaco, que é extraído a partir de uma planta, recebeu a aprovação pela FDA, em 2014, para reduzir o risco de enfarte do miocárdio, de AVC, e de mortes causadas por problemas cardiovasculares. (Rafeedheen et al., 2015; J.W.M., V., P.A., J.M., & S.A., 2015)

Sendo o vorapaxar, um antagonista do receptor da trombina, actua de forma altamente selectiva sobre este receptor, sendo assim capaz de impedir somente a activação plaquetária mediada pela trombina, não interferindo com outras substâncias envolvidas na agregação plaquetária, tais como o ADP, tromboxano  $A_2$  e colagénio, nem influenciando o tempo de protrombina, o que faz com que não se verifique um prolongamento do tempo de hemorragia. (Abdulsattar & Garcia, 2011; Holinstat & Yeung, 2012)

O seu processo farmacocinético, inicia-se com uma administração oral, que por sua vez atinge a circulação sanguínea, devido à imediata absorção a nível gastrointestinal, sendo posteriormente metabolizada pelas enzimas hepáticas, originando

dois metabolitos, sendo um activo e outro inactivo. Por fim, sofrem uma excreção fecal, maioritariamente, ainda que uma pequena porção inicial, possa ser excretada através da urina. De referir ainda, que após descontinuação da terapêutica, é necessário cerca de um mês para que haja a retoma do normal funcionamento das plaquetas, visto que não existem antídotos capazes de regredir os efeitos do vorapaxar. (J.W.M. et al., 2015; Abdulsattar & Garcia, 2011)

Visto que, o vorapaxar sofre um processo metabólico, encontra-se assim susceptível a interações com outros fármacos, daí que a sua administração simultânea com inibidores de enzimas hepáticas, promove o aumento dos níveis de vorapaxar circulantes, enquanto a administração simultânea de indutores enzimáticos, verifica-se o efeito contrário. (Abdulsattar & Garcia, 2011)

### Atopaxar

O atopaxar é um fármaco também pertencente aos antagonistas PAR-1, actuando de forma a inibir a agregação plaquetária induzida pela trombina, no entanto ainda se encontra em desenvolvimento, sendo que na fase II de investigação registaram-se resultados suficientemente promissores para que se avançasse para a fase III. (Michelson, 2001; Ji & Hou, 2011)

Na fase II de investigação, diversos estudos, baseados numa comparação entre o atopaxar e um placebo, demonstraram que o atopaxar apresentava bons níveis de segurança, nos parâmetros do risco hemorrágico, sendo ainda de referir que, uns estudos incidiram sobre doentes com síndrome coronário agudo, e outros sobre indivíduos com doença arterial coronária. (Ferreiro & Angiolillo, 2012)

Apesar destes resultados, as hemorragias continuaram a ser um obstáculo, além de que a terapêutica à base de atopaxar podia resultar numa disfunção hepática, daí que deva haver alguma cautela no que diz respeito à evolução deste fármaco, pois também não existe dados concretos, quer quanto à relação dose/risco hemorrágico, quer na comprovação da sua eficácia. (Michelson, 2001)

Independentemente do seu processo evolutivo, o atopaxar, cuja via de administração é oral, já foi caracterizado por ter um baixo tempo de semi-vida, e também por, após descontinuação terapêutica, proporcionar uma mais rápida retoma da normal função plaquetária, comparativamente com o vorapaxar. (Patrono et al., 2011)

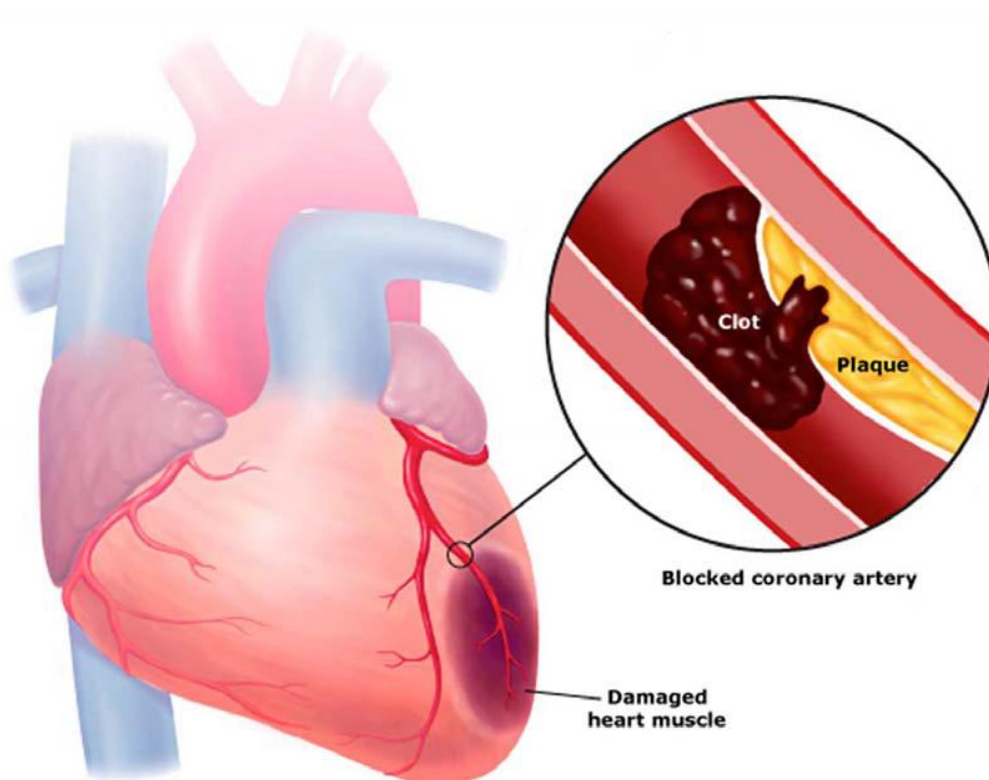




### **Dupla terapêutica antiagregante plaquetária após “stent” coronário**

Como referido anteriormente, as plaquetas estão intimamente relacionadas, com a manutenção da hemostase, sendo essenciais na formação de coágulos, no entanto, esses coágulos nem sempre são considerados benéficos, visto que por vezes podem obstruir os vasos sanguíneos do coração, diminuindo o fluxo sanguíneo, e consequentemente o aporte de oxigénio, podendo originar complicações cardíacas. (Carreras & Mega, 2014)

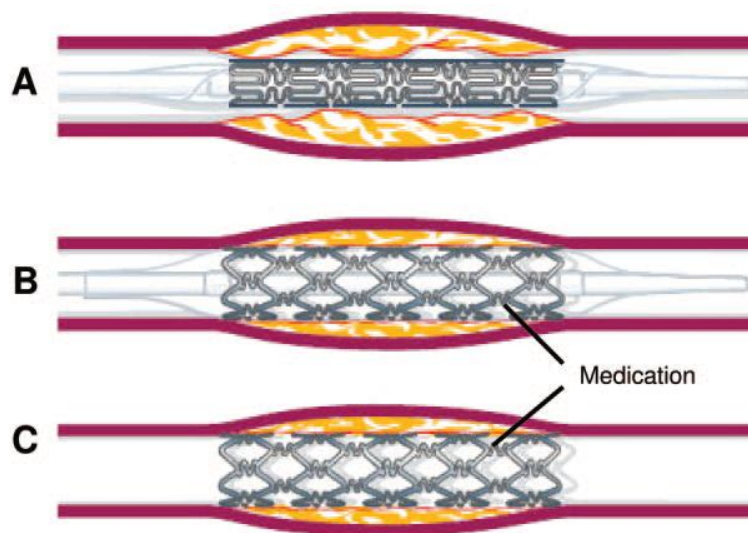
Uma das causas para este acontecimento, é a formação de placas, no interior destes vasos sanguíneos, sendo constituídas essencialmente por colesterol e algumas células, que na eventualidade da ruptura dessa mesma, ocorre uma tentativa por parte do organismo em colmatar essa falha, com recurso a coágulos. Contudo, os coágulos, encontram-se mais comumente associados a efeitos prejudiciais do que a efeitos benéficos. (Carreras & Mega, 2014)



**Figura 5** – Formação de um coágulo após ruptura da placa aterosclerótica ao nível do coração (Carreras & Mega, 2014)

Para isso, foi essencial o desenvolvimento de “stents”, que em intervenções coronárias percutâneas, impedem a oclusão dessa mesma artéria, com resultados muito favoráveis, daí que tenha havido um incremento do seu uso num passado recente, todavia, actualmente já existem outros tipos de “stents” superiores em termos de eficácia clínica. (Shah, 2014) (J., U., & R., 2015)

Foram então concebidos os primeiros “stents” farmacológicos, com aprovação da FDA, que são caracterizados por estarem impregnados com fármacos, tais como, o sirolimus ou o paclitaxel, que impedem a proliferação celular, e deste modo previnem a hiperplasia do lúmen arterial, assegurando assim um menor risco de reestenose. (J. et al., 2015)



**Figura 6** – Colocação de um stent farmacológico numa artéria coronária (Maisel & Laskey, 2007)

Como verificado anteriormente, podem existir complicações futuras inerentes à colocação dos stents, podendo ocorrer fenómenos de reestenose, visto que o facto da colocação de uma partícula exógena ao organismo, em contacto íntimo com as paredes dos vasos sanguíneos, pode originar a formação de coágulos, levando a trombooses devidas a stents. (Maisel & Laskey, 2007; Carreras & Mega, 2014)

Com isto, e sabendo que as plaquetas estão directamente relacionadas com a formação de coágulos, torna-se óbvio que ao inibirmos as plaquetas, estaremos deste modo a impedir futuras complicações, devido a coágulos. Assim, a terapêutica antiagregante plaquetária assume um papel preponderante, sendo que nalguns casos, os

doentes necessitam de uma associação de antiagregantes para uma melhor resposta, surgindo então a dupla terapêutica antiagregante plaquetária. (Carreras & Mega, 2014)

A dupla terapêutica antiagregante plaquetária, é caracterizada pela associação da aspirina juntamente com um inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub>, este regime terapêutico encontra-se normalmente indicado, em situações como, colocação de “stents” coronários e complicações isquémicas prévias, contudo ainda não existe um consenso nem quanto à duração, nem quanto aos antiagregantes de eleição para esta dupla terapêutica. (J. et al., 2015)

A duração da dupla terapêutica antiagregante plaquetária é influenciada por diversos factores, tais como, indicação clínica e o risco de hemorragia, contudo encontra-se definido como usual, um período compreendido entre 6 a 12 meses após colocação do “stent”. Recentemente foi aprovado um “stent” farmacológico de segunda geração, que possui um período mínimo de dupla terapêutica antiagregante plaquetária de 3 meses. (J. et al., 2015)

A escolha de dois antiagregantes plaquetários, para fazerem parte de uma dupla terapêutica, engloba normalmente a utilização da aspirina, visto que provou a sua eficácia na prevenção secundária de trombose, e da utilização de um coadjuvante, sendo actualmente o clopidogrel o eleito, no entanto, o facto de se terem registado algumas limitações, como a variabilidade inter-individual e o início de acção tardio, levaram a uma procura de outros antiagregantes plaquetários que o pudessem suceder, sendo o ticagrelor e o prasugrel como potenciais alternativas, devido ao seu poder antitrombótico. Contudo, estas alternativas carecem de mais investigações que comprovem a sua eficácia, ao actuarem em associação à aspirina, ainda que já existam guidelines a considerarem estas opções exequíveis. (J. et al., 2015)

Ainda assim, podem-se verificar episódios de reestenose, mesmo com uma dupla terapêutica antiagregante plaquetária associada a “stents” farmacológicos, devida à descontinuação precoce dessa mesma dupla terapêutica, daí que seja preferível manter uma abordagem mais cautelosa, no que diz respeito à duração desse regime terapêutico, prolongando-a por um maior período de tempo. (J. et al., 2015)

Porém, antes do início deste regime terapêutico, tem de haver uma avaliação prévia dos riscos de hemorragia, pois estes aumentam à medida que o tratamento se

prolonga, sendo por isso necessárias mais investigações, de modo a adaptar a terapêutica a cada indivíduo, tendo em conta que os benefícios antitrombóticos prevalecem sobre o risco de hemorragia. (Yeh, Mauri, & Kereiakes, 2015; Chang & Yeh, 2015)

## **Estratégias de uma futura terapêutica antiagregante plaquetária**

Podem-se assim destacar dois métodos no desenvolvimento desta classe farmacológica, ou seja, tanto se pode desenvolver um antiagregante plaquetário a partir de um pré-existente, através do seu aperfeiçoamento, tornando-o mais eficaz, ou então recorrer à síntese de novos antiagregantes. O principal foco neste desenvolvimento, passa por tornar o modo de actuação dos antiagregantes plaquetários mais específicos, visando apenas os receptores plaquetários, ao contrário da maioria dos antiagregantes existentes, cujo efeito não recai somente sobre as plaquetas, fazendo com que, esta acção inespecífica seja a responsável pelos efeitos adversos sistémicos observados. (Barrett et al., 2008)

Portanto, o objectivo de qualquer antiagregante plaquetário, independentemente dos seus alvos farmacológicos, consiste em impedir fenómenos trombóticos, sem que se comprometa minimamente a hemostase, evitando deste modo a existência de hemorragias directamente relacionadas com a terapêutica antiagregante plaquetária. (Barrett et al., 2008)

Actualmente, os antiagregantes plaquetários são caracterizados por uma boa aceitação pelos doentes, ainda que diversas fraquezas têm sido observadas ao longo do tempo, tais como, uma eficácia limitada em alguns casos, um conjunto de efeitos adversos desvantajoso, e ainda uma resistência adquirida ao seu uso continuado. Todos estes factores mobilizaram esforços, para que se produzissem novos antiagregantes, com melhores resultados. (Ahluwalia & Bhanwra, 2014)

É então necessário que, para a síntese do antiagregante plaquetário “perfeito”, sejam seguidas algumas orientações, com vista à melhoria da futura terapêutica antiagregante plaquetária, ou seja, fazer com que um antiagregante actue simultaneamente em mais do que um alvo farmacológico, favorecer a associação de antiagregantes, desenvolver a potencial actividade inibitória sobre as plaquetas, de fármacos usualmente prescritos noutras indicações clínicas, e por fim direccionar a terapêutica para uma acção reversível. (Ahluwalia & Bhanwra, 2014)

Dito isto, os futuros antiagregantes plaquetários deverão ser capazes de interferir em diversas fases da activação plaquetária, podendo ser utilizado uma associação deste tipo de fármacos com diferentes mecanismos de acção, além de que não devem ser

descuradas, a importância da existência de uma reversibilidade no seu efeito, associado a um mínimo risco de hemorragia. (Ahluwalia & Bhanwra, 2014)

Além destas estratégias de futura optimização do efeito antiagregante plaquetário, existem outros recursos, como diversas ervas, utilizadas na medicina tradicional chinesa, com propriedades antiagregantes plaquetárias, sendo já há muito tempo utilizadas, para doenças isquémicas e fenómenos de trombose, ainda que o seu mecanismo de acção não se encontre esclarecido, daí a necessidade de investigações clínicas, de modo a avaliar a sua segurança e eficácia. (Ahluwalia & Bhanwra, 2014)

Estando a ciência em constante desenvolvimento, o conhecimento fisiológico das plaquetas tem vindo a aumentar, com isto, têm sido descobertos novos receptores e novas substâncias envolvidas em processos de activação das plaquetas, ainda que necessitam de investigações mais profundas. (De Meyer et al., 2008; Barrett et al., 2008)

## Conclusão

As plaquetas estão intimamente relacionadas com o processo de hemostase, e devido à primordial importância deste processo, as plaquetas vieram assim, assumir um papel relevante do ponto de vista clínico. No entanto, apesar dos benefícios evidentes das plaquetas, estas estão também envolvidas em situações patológicas, algo que levou ao desenvolvimento de terapêuticas antiagregantes plaquetárias, de modo a prevenir tais situações.

Com esta monografia, verificou-se que existem diversas classes deste tipo de fármacos, como podemos verificar pela tabela 1, sendo estas distinguidas por diferentes mecanismos de acção, contudo tem havido desenvolvimentos na procura de um fármaco com o melhor perfil farmacocinético possível, daí que alguns dos fármacos, ainda se encontrem em fase de investigação, de modo a comprovar a sua eficácia e segurança.

**Tabela 1** - Panorama actual dos antiagregantes plaquetários

Classe	Fármacos	Via de administração	Metabolização	Tipo de inibição	Efeito adverso mais frequente	Antídoto	Estado
Inibidores da COX-1	Aspirina	Oral	Hepática	Irreversível	Hemorragia		Aprovado
	Triflusal	Oral	Hepática	Irreversível	Transtorno gastrointestinal		Aprovado
	Indobufeno	Oral	Hepática	Reversível	Hemorragia		Aprovado
Inibidores do P2Y12	Ticlopidina	Oral	Hepática (pró-fármaco)	Irreversível	Neutropenia		Aprovado
	Clopidogrel	Oral	Hepática (pró-fármaco)	Irreversível	Hemorragia		Aprovado
	Prasugrel	Oral	Hepática (pró-fármaco)	Irreversível	Hemorragia		Aprovado
	Ticagrelor	Oral	Hepática	Reversível	Dispneia		Aprovado
	Cangrelor	IV		Reversível	Hemorragia		Aprovado
	Elinogrel	Oral/IV	Desconhecido	Reversível	Toxicidade hepática		Em desenvolvimento
Inibidores da PDE	Dipiridamol	Oral	Hepática	Não especificada	Cefaleias		Aprovado
	Cilostazol	Oral	Hepática	Não especificada	Cefaleias		Aprovado
Bloqueadores GPIIb/IIIa	Abciximab	IV		Irreversível	Hemorragia	Transfusão plaquetária	Aprovado
	Eptifibatide	IV		Reversível	Hemorragia		Aprovado
	Tirofiban	IV		Reversível	Hemorragia		Aprovado
Antagonistas do receptor do tromboxano	Terutroban	Oral	Desconhecido	Reversível	Inexistentes até agora		Em desenvolvimento
Antagonistas do receptor PAR-1	Vorapaxar	Oral	Hepática	Não especificada	Hemorragia		Aprovado
	Atopaxar	Oral	Desconhecido	Não especificada	Hemorragia		Em desenvolvimento

Como podemos constatar, o efeito adverso mais frequentemente associado a estes fármacos são as hemorragias, que numa dupla terapêutica antiagregante plaquetária, assumem ainda um papel mais crítico. Para tentar resolver este problema, foram desenvolvidos assim, fármacos dotados de reversibilidade de efeito, e ainda antídotos em casos de complicações hemorrágicas graves.

Em suma, pôde-se concluir que, a aspirina ao ser o antiagregante plaquetário mais antigo, constitui assim um dos “pilares” da terapêutica antiagregante plaquetária, estando esta terapêutica em constante evolução científica, com o objectivo de obter um potente efeito antiagregante plaquetário, com um risco mínimo de hemorragias.



**Bibliografia**

- Abdulsattar, T. Y., & Garcia, D. (2011). Vorapaxar: Targeting a Novel Antiplatelet Pathway. *Pharmacy and Therapeutics*, 36(9), 564–568. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3278139/>
- Ahluwalia, K., & Bhanwra, S. (2014). Antiplatelet therapy: present status and its future directions. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 3(2), 260. <http://doi.org/10.5455/2319-2003.ijbcp20140402>
- Anninos, H., Andrikopoulos, G., Pastromas, S., Sakellariou, D., Theodorakis, G., & Vardas, P. (2009). Triflusal: an old drug in modern antiplatelet therapy. Review of its action, use, safety and effectiveness. *Hellenic Journal of Cardiology : HJC = Hellenike Kardiologike Epitheorese*, 50(3), 199–207.
- Barrett, N. E., Holbrook, L., Jones, S., Kaiser, W. J., Moraes, L. a, Rana, R., ... Gibbins, J. M. (2008). Future innovations in anti-platelet therapies. *British Journal of Pharmacology*, 154(5), 918–939. <http://doi.org/10.1038/bjp.2008.151>
- Behan, M. W. H., & Storey, R. F. (2004). Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgraduate Medical Journal*, 80(941), 155–64. <http://doi.org/10.1136/pgmj.2003.007062>
- Beitelshees, A. L., Voora, D., & Lewis, J. P. (2015). Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 8, 43–61. <http://doi.org/10.2147/PGPM.S52900>
- Born, G., & Patrono, C. (2009). Antiplatelet drugs. *British Journal of Pharmacology*, 147(S1), S241–S251. <http://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706401>
- Bouziana, S. D., & Tziomalos, K. (2015). Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 6(2), 17–21. <http://doi.org/10.4292/wjgpt.v6.i2.17>
- Bultas, J. (2013). Antiplatelet therapy—A pharmacologist's perspective. *Cor et Vasa*, 55(2), e86–e94. <http://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.03.003>
- Carreras, E. T., & Mega, J. L. (2014). Dual antiplatelet therapy for heart disease. *Circulation*, 129(21), e506–8. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004305>
- Chang, L., & Yeh, R. W. (2015). Assessing the optimal strategy for dual antiplatelet therapy. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 13(10), 1067–1069. <http://doi.org/10.1586/14779072.2015.1073588>
- Chua, D., & Nishi, C. (2013). New antiplatelet agents for cardiovascular disease. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association*

- Medicale Canadienne*, 185(16), 1405–11. <http://doi.org/10.1503/cmaj.130033>
- Coller, B. S. (2011). Historical Perspective and Future Directions in Platelet Research. *J Thromb Haemost.*, 9(Suppl 1), 374–395. <http://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04356.x>.Historical
- De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K., Broos, K., Salles, I. I., & Deckmyn, H. (2008). Antiplatelet drugs. *British Journal of Haematology*, 142(4), 515–528. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07233.x>
- Deutsch, V. R., & Tomer, A. (2006). Megakaryocyte development and platelet production. *British Journal of Haematology*, 134(5), 453–466. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06215.x>
- Dobesh, P. P., & Oestreich, J. H. (2014). Ticagrelor: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 34(10), 1077–1090. <http://doi.org/10.1002/phar.1477>
- Dorsam, R. T., & Kunapuli, S. P. (2004). Central role of the P2Y<sub>12</sub> receptor in platelet activation. *Journal of Clinical Investigation*, 113(3), 10–15. <http://doi.org/10.1172/JCI200420986>.The
- Eligini, S., Violi, F., Banfi, C., Barbieri, S. S., Brambilla, M., Saliola, M., ... Colli, S. (2006). Indobufen inhibits tissue factor in human monocytes through a thromboxane-mediated mechanism. *Cardiovascular Research*, 69(1), 218–26. <http://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.07.013>
- FDA, Drugs Database, (2015a) disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>; consultado a 03/09/2015
- FDA, Kengreal, (2015b) disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/204958lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204958lbl.pdf); consultado a 11/09/2015
- Ferreiro, J. L., & Angiolillo, D. J. (2012). New directions in antiplatelet therapy. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5(3), 433–445. <http://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966176>
- Fontana, P., & Reny, J. L. (2007). New antiplatelet strategies in atherothrombosis and their indications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 34(1), 10–17. <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.01.004>
- Franchi, F., Rollini, F., Park, Y., & Angiolillo, D. J. (2015). Novel Antiplatelet Agents: The Current State and What Is Coming Down the Pike. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1–11. <http://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.08.009>
- Franchini, M., & Mannucci, P. M. (2009). New antiplatelet agents: Why they are

- needed. *European Journal of Internal Medicine*, 20(8), 733–738.  
<http://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.09.005>
- Gachet, C. (2015). Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13, S313–S322. <http://doi.org/10.1111/jth.12947>
- Gaglia, M. a., Manoukian, S. V., & Waksman, R. (2010). Novel antiplatelet therapy. *American Heart Journal*, 160(4), 595–604.  
<http://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.007>
- Gresele, P. (2013). Antiplatelet agents in clinical practice and their haemorrhagic risk. *Blood Transfusion = Trasfusione Del Sangue*, 11(3), 349–56.  
<http://doi.org/10.2450/2013.0248-12>
- Gresele, P., Momi, S., & Falcinelli, E. (2011). Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(4), 634–646.  
<http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04034.x>
- Gurbel, P. A., Antonino, M. J., & Tantry, U. S. (2008). Antiplatelet treatment of cardiovascular disease : a translational research perspective of the Polish Society of Internal Medicine. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 118(5), 289–296.
- Harmon C., King S., Short M.; 2015; Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: The resurgence of Tirofiban; *Vascular Pharmacology*
- Holinstat, M., & Yeung, J. (2012). Newer agents in antiplatelet therapy: a review. *Journal of Blood Medicine*, 33. <http://doi.org/10.2147/JBM.S25421>
- J., W., U., B., & R., M. (2015). Antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Journal of Cardiology*, 65(2), 98–104.  
<http://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.10.006>
- J.W.M., C., V., C., P.A., H., J.M., N., & S.A., S. (2015). Vorapaxar in Atherosclerotic Disease Management. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(5), 599–606.  
<http://doi.org/10.1177/1060028015571410>
- Ji, X., & Hou, M. (2011). Novel agents for anti-platelet therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 4(1), 1–7. <http://doi.org/10.1186/1756-8722-4-44>
- Kaushansky, K. (2008). Historical review: Megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood*, 111(3), 981–986. <http://doi.org/10.1182/blood-2007-05-088500>
- Kral, M., Herzig, R., Sanak, D., Skoloudik, D., Vlachova, I., Bartkova, A., ... Kanovsky, P. (2010). Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, 154(3), 203–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048805>

- Kuliczkowski W., Mysiak A., Protasiewicz M., Szymkiewicz P., Witkiewicz W.; 2013; Modern Antiplatelet Therapy – Opportunities and Risks; *Adv Clin Exp Med*, 22, 6, 875–885
- Maisel, W. H., & Laskey, W. K. (2007). Drug-Eluting Stents. *Circulation*, 115(17), e426–e427. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688176>
- Medscape, Drugs and Diseases, Cilostazol, (2015), disponível em: <http://reference.medscape.com/drug/pletal-cilostazol-342136#10>, consultado a 04/09/2015
- Medscape, Drugs and Diseases, Eptifibatide, (2015), disponível em: <http://reference.medscape.com/drug/integrilin-eptifibatide-342149#10>, consultado a 10/09/2015
- Medscape, Drugs and Diseases, Ticagrelor, (2015), disponível em: <http://reference.medscape.com/drug/brilinta-ticagrelor-999674#10>, consultado a 14/09/2015
- Michelson, A. D.; 2001; Advances in Antiplatelet Therapy; *American Society of Hematology*
- Nguyen, T. V., Lac, T. H., Iskhakova, M., & Srbljak, A. (2011). A Prescriber's Guides to Oral Antiplatelet Therapy. *The Journal for Nurse Practitioners*, 7(10), 847–852. <http://doi.org/10.1016/j.nurpra.2011.05.004>
- Oprea, a D., & Popescu, W. M. (2013). Perioperative management of antiplatelet therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 111 Suppl , i3–17. <http://doi.org/10.1093/bja/aet402>
- Palomo, I., Torres, C., Moore-Carrasco, R., Alarcón, M., & Maragaño, P. (2009). Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. *Vitae*, 16, 133–143.
- Patrono, C., Andreotti, F., Arnesen, H., Badimon, L., Baigent, C., Collet, J.-P., ... Verheugt, F. (2011). Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *European Heart Journal*, 32(23), 2922–2932. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr373>
- Rafeedheen, R., Bliden, K. P., Liu, F., Tantry, U. S., & Gurbel, P. A. (2015). Novel antiplatelet agents in cardiovascular medicine. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 17(6), 383. <http://doi.org/10.1007/s11936-015-0383-0>
- Ribatti, D., & Crivellato, E. (2007). Giulio Bizzozzero and the discovery of platelets. *Leukemia Research*, 31(10), 1339–41. <http://doi.org/10.1016/j.leukres.2007.02.008>
- Roffman, D. S. (2015). Developments in Oral Antiplatelet Agents for the Treatment of

- Acute Coronary Syndromes: Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor. *Journal of Pharmacy Practice*. <http://doi.org/10.1177/0897190014568383>
- Shah, I., Khan, S. O., Malhotra, S., & Fischell, T. (2010). Eptifibatide: The evidence for its role in the management of acute coronary syndromes. *Core Evidence*, 4, 49–65. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2899786&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Shah S. N, disponível em:<http://emedicine.medscape.com/article/2009987-overview#a3>, consultado a 15/10/2015
- Siller-Matula, J. M., Krumhuber, J., & Jilma, B. (2010). Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases: REVIEW. *British Journal of Pharmacology*, 159(3), 502–517. <http://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00555.x>
- Spectre, G., & Varon, D. (2009). New antiplatelet agents. *Current Opinion in Hematology*, 16(5), 365–70. <http://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32832ec222>
- Thomas, M. R., & Storey, R. F. (2015). The future of P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists. *Platelets*, 26(5), 392–398. <http://doi.org/10.3109/09537104.2015.1049519>
- Ueno, M., Kodali, M., Tello-Montoliu, A., & Angiolillo, D. J. (2011). Role of platelets and antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18, 431–442. <http://doi.org/10.5551/jat.7633>
- Ugurlucan, M., Caglar, I. M., Caglar, F. N. T., Ziyade, S., Karatepe, O., Yildiz, Y., ... Cicek, S. (2012). Aspirin: from a historical perspective. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*, 7(1), 71–6. <http://doi.org/10.2174/157489012799362377>
- Yeh, R. W., Mauri, L., & Kereiakes, D. J. (2015). Dual Antiplatelet Therapy Duration Following Coronary Stenting\* . *Journal of the American College of Cardiology*, 65(8), 787–790. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.004>